

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТАФЛОТАН®

(TAFLOTAN®)

Склад:

діюча речовина: tafluprost;

1 мл крапель очних містить 15 мкг тафлупросту;

1 флакон (2,5 мл) крапель очних містить 37,5 мкг тафлупросту;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; гліцерин; натрію дигідрофосфат, дигідрат; динатрію едетат; полісорбат-80; натрію гідроксид або кислота хлористоводнева концентрована; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин. Не містить видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Препарати проти глаукоми та міотичні засоби. Аналоги простагландину. Тафлупрост.

Код АТХ S01E E05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Тафлупрост є фторовмісним аналогом простагландину F_{2α}. Тафлупростова кислота – біологічно активний метаболіт тафлупросту – є високоактивним та селективним агоністом рецептора простаноїду FP людини. Тафлупростова кислота має у 12 разів більшу спорідненість до рецептора FP, ніж латанопрост. Фармакодинамічні дослідження на мавпах свідчать, що тафлупрост зменшує внутрішньоочний тиск шляхом підвищення увеосклерального відтоку внутрішньоочної рідини.

Фармакодинамічні ефекти

Тафлупрост це субстанція, що ефективно знижує внутрішньоочний тиск. У ході дослідження, в якому вивчали вплив метаболітів тафлупросту на зменшення внутрішньоочного тиску, лише тафлупростова кислота призводила до значного зменшення внутрішньоочного тиску.

При застосуванні кролям протягом 4 тижнів офтальмологічного розчину тафлупросту 0,0015% один раз на добу, кровотік диска зорового нерва значно (15%) збільшився порівняно з вихідним рівнем, коли його вимірювали за допомогою лазерної спекл-флуографії на 14-ий та 28-ий день.

Клінічна ефективність

Зменшення внутрішньоочного тиску розпочинається через 2-4 години після першого введення препарату, а максимальний ефект досягається приблизно через 12 годин після закапування. Тривалість ефекту зберігається протягом принаймні 24 годин.

Базові дослідження препарату тафлупросту, що містить консервант бензалконію хлорид, продемонстрували ефективність тафлупросту як засобу монотерапії та наявність у нього адитивного ефекту у разі введення як додаткового засобу під час лікування тимололом.

У дослідженні тривалістю 6 місяців тафлупрост виявив значний ефект зниження внутрішньоочного тиску на 6 – 8 мм рт. ст. у разі його введення у різні моменти часу впродовж дня, порівняно із 7 – 9 мм рт. ст., які досягались при введенні латанопросту. В іншому клінічному дослідженні тривалістю 6 місяців тафлупрост зменшував внутрішньоочний тиск на 5 – 7 мм рт. ст. порівняно із 4 – 6 мм рт. ст., які досягались при застосуванні тимололу. Ефект зниження внутрішньоочного тиску, обумовлений дією тафлупросту, зберігався і під час продовження цих досліджень протягом періоду до 12 місяців. У дослідженні тривалістю 6 тижнів порівнювали ефект тафлупросту зі зниження внутрішньоочного тиску та його наповнювача при одночасному застосуванні з тимололом. Порівняно з вихідними значеннями (виміряними після 4-тижневого початкового курсу лікування, під час якого застосовувався тимолол), додатковий ефект зниження внутрішньоочного тиску становив 5 – 6 мм рт. ст. у групі тимолол-тафлупрост та 3 – 4 мм рт. ст. у контрольній групі тимолол-наповнювач. Склад препарату тафлупросту із додаванням та без додавання консерванту мали аналогічний ефект зниження внутрішньоочного тиску понад 5 мм рт. ст. у невеликому перехресному дослідженні із 4-тижневим періодом лікування. Більше того, у дослідженні тривалістю 3 місяці, що проводилося в США з метою порівняння препарату тафлупросту без додавання консерванту із препаратом тимололу без додавання консерванту, ефект тафлупросту зі зниження внутрішньоочного тиску становив від 6,2 до 7,4 мм рт.ст. у різні моменти часу, тоді як ефект тимололу варіювався від 5,3 до 7,5 мм рт. ст.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після одноразового внутрішньоочного введення однієї краплі тафлупросту, 0,0015 % очних крапель, в кожне око 1 раз на добу протягом 8 днів, концентрація тафлупростової кислоти у плазмі була низькою і мала аналогічні профілі на 1-ий та 8-ий день. Концентрація у плазмі досягала максимуму через 10 хвилин після введення препарату та зменшувалась до рівня нижче нижньої межі виявлення (10 пг/мл) ще до закінчення першої години після введення. Середні значення C_{max} (максимальна концентрація у плазмі) (24,4 та 31,4 пг/мл) та AUC_{0-last} (площа під кривою концентрація-час з моменту введення препарату до визначення останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню) (405,9 та 581,1 пг*хв/мл) були

аналогічними на 1-ий та 8-ий день, що свідчить про досягнення стабільної концентрації лікарського засобу протягом першого тижня після внутрішньоочного введення. Не було виявлено статистично значимих відмінностей системної біодоступності між препаратом з консервантом, і препаратом без консерванту.

У ході дослідження на кролях всмоктування тафлупросту у внутрішньоочну рідину було порівняним після одноразового закапування в очі тафлупросту, 0,0015 % крапель очних, без консерванта або із консервантом.

Розподіл

У мавп не спостерігалось особливого розподілу радіоактивно міченого тафлупросту у райдужній оболонці-циліарному тілі або судинній оболонці, у т. ч. у пігментному епітелії сітківки, що вказує на низьку спорідненість до пігменту меланіну. Під час дослідження на щурах методом авторадіографії усього тіла максимальна концентрація радіоактивності спостерігалася у порядку спадання у рогівці, повіках, склерах та райдужній оболонці. За межами ока радіоактивність розподілялась у слезовому апараті, піднебінні, стравоході та кишково-шлунковому тракті, нирках, печінці, жовчному міхурі та сечовому міхурі.

Зв'язування тафлупростової кислоти з сироватковим альбуміном людини *in vitro* становило 99 % у разі застосування тафлупростової кислоти 500 нг/мл.

Біотрансформація

Основним шляхом метаболізму тафлупросту в організмі людини, який був проаналізований *in vitro*, є гідроліз фармакологічно активного метаболіту – тафлупростової кислоти, яка далі метаболізується шляхом глюкуронування або бета-окислення. Продукти бета-окислення – 1,2-динор- та 1,2,3,4-тетранор-тафлупростової кислоти, які є фармакологічно неактивними, можуть піддаватися глюкуронуванню чи гідроксильованню. Ферментативна система цитохрому P450 (CYP) не бере участі у метаболізмі тафлупростової кислоти. З огляду на дані дослідження на тканинах рогівки кролів та з використанням очищених ферментів, основною естеразою, відповідальною за гідроліз ефіру до тафлупростової кислоти, є карбоксилестераза. У гідролізі також може брати участь бутілхолінестераза, але не ацетилхолінестераза.

Виведення

Після введення ³H-тафлупросту 1 раз на добу (0,005 % офтальмологічний розчин; 5 мкл/око) щурам в обидва ока протягом 21 дня, приблизно 87 % загальної радіоактивної дози виводилося з організму. Частка загальної дози, яка виводилася з сечею, становила приблизно 27-38 %, і приблизно 44-58 % дози виводилося з калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зменшення підвищеного внутрішньоочного тиску при відкритокутовій глаукомі та очній гіпертензії у дорослих.

Застосовується як монотерапія пацієнтам:

- з недостатньою реакцією на лікування препаратами першої лінії;

- з непереносимістю чи протипоказаннями щодо лікування препаратами першої лінії.

Як додаткове лікування у комбінації з бета-блокаторами.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини тафлупросту чи будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії у людини не очікуються, оскільки системні концентрації тафлупросту після внутрішньоочного введення є дуже низькими. Тому спеціальних досліджень взаємодії тафлупросту з іншими лікарськими засобами не проводили.

У ході клінічних досліджень тафлупрост застосовували одночасно з тимололом без будь-яких ознак взаємодії.

Особливості застосування.

Перед початком курсу лікування необхідно проінформувати пацієнтів про можливий ріст вій, потемніння шкіри повік та підвищення пігментації райдужної оболонки. Деякі з цих змін можуть бути тривалими та можуть призвести до відмінностей у зовнішньому вигляді між очима у разі лікування лише одного ока.

Зміна пігментації райдужної оболонки відбувається поступово та може бути непомітною протягом декількох місяців. Зміна кольору очей в основному спостерігалася у пацієнтів з райдужними оболонками змішаних кольорів, наприклад блакитно-карі, сіро-карі, жовто-карі та зелено-карі. Ризик появи гетерохромії очей на все життя є у разі лікування одного ока.

Існує потенційна можливість росту волосся у місцях, де розчин тафлупросту неодноразово контактував з поверхнею шкіри.

Відсутній досвід застосування тафлупросту у разі неоваскулярної, закритокутової, вузькокутової або вродженої глаукоми. Існує лише обмежений досвід застосування тафлупросту під час лікування пацієнтів з афакією, а також у разі пігментної чи псевдоексfolіативної глаукоми.

Рекомендується з обережністю застосовувати тафлупрост пацієнтам з афакією, псевдофакією з розривом задньої капсули кришталика чи передньокамерних кришталиків або пацієнтам з відомими факторами ризику розвитку кістоподібного набряку макули чи запаленням райдужної оболонки/uveїтом.

Відсутній досвід застосування препарату пацієнтам з тяжкою астмою. Отже, препарат слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам.

Бензалконію хлорид, який зазвичай використовується як консервант в офтальмологічних

препаратах, згідно з даними звітів, може спричиняти точковий кератит та/або токсичний виразковий кератит. Оскільки препарат містить бензалконію хлорид, необхідний ретельний контроль у разі частого або тривалого застосування препарату для лікування пацієнтів із синдромом сухого ока або зі станами, що характеризуються ураженням рогівки.

Препарат містить бензалконію хлорид, що може спричиняти подразнення очей. Слід уникати контакту препарату з м'якими контактними лінзами. Необхідно виймати контактні лінзи перед закапуванням препарату та очікувати принаймні 15 хвилин перш ніж вставити їх повторно. Відомо, що бензалконію хлорид призводить до знебарвлення м'яких контактних лінз.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція

Препарат не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують належних засобів контрацепції.

Вагітність

Належні дані щодо застосування тафлупросту вагітним жінкам відсутні. Тафлупрост може виявляти несприятливий фармакологічний вплив на вагітність та/або плід/новонародженого. Дослідження на тваринах показали його репродуктивну токсичність. Таким чином, препарат не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків нагальної потреби (у разі відсутності інших варіантів лікування).

Годування груддю

Невідомо, чи виводиться тафлупрост або його метаболіти з грудним молоком. Дослідження на щурах показали виведення тафлупросту та/або його метаболітів з грудним молоком після місцевого застосування. Тому не слід застосовувати тафлупрост під час годування груддю.

Фертильність

У щурів внутрішньовенне введення тафлупросту у дозах до 100 мкг/кг/добу не впливало на здатність до спарювання та фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Тафлупрост не впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Як і для будь-яких засобів для внутрішньоочного введення, якщо після закапування препарату спостерігається короточасна нечіткість зору, пацієнту слід дочекатися прояснення зору, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована доза – 1 крапля препарату у кон'юнктивальний мішок ураженого (-их) ока (очей) 1 раз на добу, ввечері.

Не рекомендується вводити препарат частіше одного разу на добу, оскільки більш часте введення може зменшити ефект зниження внутрішньоочного тиску.

Застосування пацієнтам літнього віку

Для пацієнтів літнього віку коригування дози не потрібно.

Застосування пацієнтам з нирковою/печінковою недостатністю

Дослідження тафлупросту за участю пацієнтів з нирковою/печінковою недостатністю не проводилися, отже, його слід застосовувати з обережністю для лікування таких пацієнтів.

Спосіб застосування

Для запобігання потенційній контамінації розчину пацієнтам не слід торкатися своїх повік, навколишніх зон чи будь-яких інших поверхонь наконечником-крапельницею флакона.

Для зменшення ризику потемніння шкіри повік пацієнтам слід витирати надлишок розчину зі шкіри. Як і для будь-яких інших очних крапель, після введення препарату рекомендується перекрити носослізні шляхи або легенько прикрити повіки. Це може зменшити системне всмоктування лікарських засобів, що вводяться внутрішньоочно.

Якщо пацієнт застосовує більш ніж один офтальмологічний лікарський засіб місцевого застосування, інтервали між введенням кожного засобу повинні становити принаймні 5 хвилин.

Діти.

Безпека та ефективність застосування тафлупросту дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Передозування у разі внутрішньоочного введення малоімовірне. У разі передозування лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень понад 1400 пацієнтів застосовували тафлупрост як монотерапію або як додаткове лікування до тимололу 0,5 %. Найбільш поширеною побічною реакцією, пов'язаною з лікуванням, була очна гіперемія. Вона виникала приблизно у 13 % пацієнтів, що брали участь у клінічних дослідженнях тафлупросту у Європі та США. У більшості випадків очна гіперемія була слабкою та призвела до припинення застосування препарату в середньому лише у 0,4 % пацієнтів, які брали участь у базових дослідженнях.

Під час клінічних досліджень тафлупросту у Європі та США із максимальним періодом

спостереження протягом 24 місяців були зафіксовані зазначені нижче побічні реакції, пов'язані з лікуванням.

У кожній групі, виділеній за частотою, небажані реакції представлені у порядку зменшення їх тяжкості.

Частота визначається як:

дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000 - < 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), невідомі (не можна встановити за наявними даними).

Порушення з боку нервової системи

Часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$): головний біль.

Порушення з боку органів зору

Дуже часті ($\geq 1/10$): кон'юнктивальна/очна гіперемія.

Часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$): відчуття свербіжув в очах, подразнення в очах, біль в очах, зміни вій (підвищена довжина, товщина та кількість вій), синдром сухого ока, відчуття чужорідного тіла в оці, знебарвлення вій, почервоніння повіки, поверхневий точковий кератит (SPK), фотофобія, підвищене слюзовиділення, нечіткість зору, знижена гострота зору та підвищена пігментація райдужної оболонки.

Нечасті (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$): пігментація повік, набряк повік, астенопія (швидка втомлюваність очей), набряк кон'юнктиви, виділення з ока, блефарит, порушення з боку клітин передньої камери, відчуття дискомфорту в очах, гіперемія передньої камери ока, пігментація кон'юнктиви, кон'юнктивальні фолікули, алергічний кон'юнктивіт та аномальні відчуття в оці.

Невідомі (не можна встановити за наявними даними): запалення райдужної оболонки/увеїт, поглиблення борозни повіки, макулярний набряк/цистозний макулярний набряк.

У деяких пацієнтів зі значним пошкодженням рогівки дуже рідко спостерігалися випадки кальцифікації рогівки у зв'язку із застосуванням очних крапель, що містять фосфати.

Порушення з боку дихальної системи

Невідомі (не можна встановити за наявними даними): загострення астми, утруднення дихання.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасті (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$): гіпертрихоз повік.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу контролювати співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Використати протягом 4 тижнів після відкриття флакона.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 2,5 мл у флаконі. По 1 флакону з крапельницею-накінцівником та кришкою в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Сантен АТ/ Santen Oy.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Келлопортінкату 1, Тампере, 33100, Фінляндія/ Kelloportinkatu 1, Tampere, 33100, Finland.